



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101060844 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200480025426. 7

A61K 31/513 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 09. 03

A61P 31/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

03103275. 8 2003. 09. 03 EP

03103319. 4 2003. 09. 08 EP

03103335. 0 2003. 09. 10 EP

03103668. 4 2003. 10. 02 EP

60/499, 771 2003. 09. 03 US

60/508, 486 2003. 10. 03 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 03. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/052028 2004. 09. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02005/021001 EN 2005. 03. 10

(73) 专利权人 泰博特克药品有限公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 P·史脱夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周慧敏 王景朝

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006. 01)

A61K 31/52 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03016306 A1, 2003. 02. 27, 权利要求 8、9、13-14, 说明书 43 页 20-29 行, 51 页 12 行-52 页 17 行, 67 页实施例 B1, 73 页实施例 B6, 103 页表 6.

PAVIA AT. Abacavir/Lamivudine in Combination with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir or Stavudine. INTERNET ARTICLE [Online]. 2002, 1.

GILEAD SCIENCES INC. Gilead initiates study 934, a 48-week clinical trial evaluating Viread™ and Emtriva™ versus Combivir™. INTERNET ARTICLE [Online]. 2003, 1-3.

审查员 肖西祥

权利要求书 1 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

包含嘧啶的 NNRTI 和 RT 抑制剂的组合

(57) 摘要

本发明涉及嘧啶组合物, 其含有名为 TMC278 的 NNRTI 以及核苷逆转录酶抑制剂例如恩曲他滨、拉米夫定或阿巴卡韦和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂例如替诺福韦, 用于治疗感染 HIV 的患者或预防 HIV 传播或传染。

1. 一种用于每天一次治疗 HIV 患者的组合,其含有:
 - (i) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]-氨基]-2- 嘧啶基]氨基]- 苄腈或其立体异构体形式或药学上可接受的盐;
 - (ii) 双索罗基替诺福韦延胡索酸盐;和
 - (iii) 恩曲他滨。
2. 根据权利要求 1 的组合,其中 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]-氨基]-2- 嘧啶基]氨基]- 苄腈以其 E- 异构体的形式存在。
3. 根据权利要求 1 的组合,其中每日摄入的所述三联组合的每对成分的重量比可以在 1/10 到 10/1 间变化。
4. 包含权利要求 1 请求保护的组合的产品,作为用于同时、分开或顺序使用来抗 HIV 感染的组合制剂。
5. 含有药学上可接受的载体和权利要求 1 请求保护的组合的药物制剂。
6. 权利要求 1 中定义的组合用于制备治疗 HIV 感染的药物中的用途,其中所述药物每天给予一次。

包含嘧啶的 NNRTI 和 RT 抑制剂的组合

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及包含嘧啶的 NNRTI 和核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂的组合,用于治疗感染 HIV 的患者或用于预防 HIV 传播或感染。

[0003] 发明背景

[0004] 尽管通过引入 HAART 治疗(高活性的抗逆转录病毒治疗)已经取得了显著进步,但是 HIV 病毒对核苷逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、核苷酸逆转录酶抑制剂(NtTRIs)、蛋白酶抑制剂甚至是更新的融合抑制剂的耐受仍然是治疗失败的主要原因。例如,有一半接受抗-HIV 联合治疗的患者没有对治疗充分响应,这主要是因为病毒对一个或更多个所用药物的耐受。此外,已经表明,耐受的病毒被携带到新的受感染个体,结果严重限制了这些首次用药(drug-naive)患者的治疗选择。在 2003 年 7 月巴黎的国际 AIDS 会议上,研究者发布,目前对 AIDS 药物耐药性的最大研究发现了在欧洲有约百分之 10 的新感染人群具有耐药菌株。确定耐药性扩散的较小实验已经在旧金山高危城市中心进行。这个实验表明,最高的耐药水平为百分之 27。

[0005] 许多在商业上可得到的抗逆转录病毒剂的药物代谢动力学分布图不允许相对低的治疗剂量。通常抗逆转录病毒剂的差溶解性与差药物代谢动力学分布图使 AIDS 患者面临高的药量负担(pill burden),这对首次用药的患者或一线治疗来说是尤其不希望的。此外,由于 AIDS 病毒甚至耐受抗逆转录病毒剂的联合治疗,医师将提高活性药物的血浆水平以便使所述抗逆转录病毒剂恢复抗变异 HIV 病毒的有效性,其后果是药量负担更大地增加。提高的血浆水平也可以导致增加对处方治疗不顺应的危险性以及增加副作用。

[0006] 迄今为止已经进行了一些尝试去设计联合用药方案。例如,150mg 剂量的拉米夫定(核苷 RT 抑制剂,也称为 3TC)和 300mg 剂量的齐多夫定(核苷酸 RT 抑制剂,也称为 AZT)的组合,其被制成口服片,每日给药两次,或是相当于 300mg 阿巴卡韦剂量的硫酸阿巴卡韦(核苷 RT 抑制剂)、150mg 剂量的拉米夫定和 300mg 剂量的齐多夫定的组合,其被制成口服片,每日给药两次。

[0007] WO 93/23021 描述了用于治疗 HIV 感染的治疗组合物,其含有齐多夫定和一种试剂,该试剂用于提高对耐受齐多夫定的 HIV 种群的抗病毒活性。

[0008] WO 96/01110 描述了齐多夫定、拉米夫定和洛韦胺的三联组合,后者是 α -APA 类的非核苷 RT 抑制剂。

[0009] 新型抗逆转录病毒药物的综述刊登于 Clinical Microbiology and Infection 2003, Vol. 9 :3, pp. 186-193。

[0010] WO 03/016306 具体公开了具有 HIV 复制抑制性的多于 250 个嘧啶衍生物,其充当了能抑制野生型和突变型菌株复制的非-核苷 RT 抑制剂(NNRTI)。一个所述的 NNRTI 是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-氨基]-2-嘧啶基]氨基]-苄腈(在此称为 TMC278)。WO03/016306 还公开了合成这些化合物的方法。其进一步公开了所述 NNRTI 和其它抗逆转录病毒剂的组合,所述抗逆转录病毒剂即苏拉明(suramine)、喷他脒、胸腺嘧啶、奥粟精胺、右旋糖酐(右旋糖酐硫酸盐)、膦甲酸钠(膦酰基甲酸三钠)、齐多夫

定 (3' - 叠氮 -3' - 脱氧胸苷, AZT)、去羟肌苷 (2' ,3' - 二 - 脱氧肌苷, ddI)、扎西他滨 (二脱氧胞苷, ddC)、拉米夫定 (2' -3' - 二脱氧 -3' - 硫胞苷, 3TC)、司他夫定 (2' , 3' - 二脱氧 -3' - 脱氧胸苷, d4T)、阿巴卡韦、奈韦拉平 (11- 环丙基 -5,11- 二氢 -4- 甲基 -6H- 二吡啶并 -[3,2-b :2' ,3' -e][1,4] 二氮杂~~苯~~-6- 酮)、依非韦仑、地拉韦啉、TMC120、TMC125、替诺福韦、(S)-8- 氯 -4,5,6,7- 四氢 -5- 甲基 -6-(3- 甲基 -2- 丁烯基) 咪唑并 -[4,5,1-jk][1,4] 苯并二氮杂~~苯~~ 2(1H)- 硫酮、 α -[(2- 硝基苯基) 氨基]-2,6- 二氯 - 苯 - 乙酰胺、RO-5-3335、茚地那韦、利托那韦、沙奎那韦、洛匹那韦 (ABT-378)、奈非那韦、安普那韦、TMC126、BMS-232632、VX-175、T-20、T-1249、AMD-3100 和羟基脲。

[0011] 尽管存在联合治疗,但是仍然需要改进的抗逆转录病毒治疗,更具体而言是 AIDS 治疗。这个需要对治疗来说是特别急切的,该治疗不仅对野生型 HIV 病毒有效,而且对越来越普遍的耐药 HIV 病毒也有效。这样特别对一线治疗来说,强烈希望的是设计出一种具有低药量负担的联合用药法,其限制甚至是抑制耐药病毒的再现并且能够被长期使用并保持有效。

[0012] 本发明的一个目的是提供多于一种在治疗上是有效的抗逆转录病毒药物的组合 (combination),该组合能长时间用作首次用药患者的一线治疗。

[0013] 本发明的再一个目的是提供多于一种在治疗上是有效的抗逆转录病毒药物的组合,其中抗逆转录病毒药物具有互补的耐药曲线,这样就产生了高耐药屏障并且这样就使得首次用药的患者能长时间服用该组合物。

[0014] 本发明的另一个目的是提供多于一种在治疗上是活性抗逆转录病毒药物的组合,其中组合的每个活性抗逆转录病毒药物都能每天给予一次,这样就降低了患者的药量负担。

[0015] 本发明的还一个目的是提供多于一种在治疗上是活性抗逆转录病毒药物的组合,其中组合的每个活性抗逆转录病毒药物都能被联合配制。

[0016] 本发明的再一个目的是提供多于一种在治疗上是活性抗逆转录病毒药物的组合,其中组合的每个治疗有效量的活性抗逆转录病毒药物都能被联合配制在一个单独的药物制剂中。

[0017] 本发明的另一个目的是提供多于一种活性抗逆转录病毒药物的组合,该组合能用于预防 HIV 在人类中的传播或传染。

[0018] 在此引用的所有参考文件都并入本文作为参考。

[0019] 发明总述

[0020] 这样本发明的第一个方面是提供一种组合,其包含 (i)TMC278 或其立体异构形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,以及 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂和 / 或核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给药一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0021] 这样本发明的第二个方面是提供一种组合,其包含 (i)TMC278 或其立体异构形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,以及 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给药一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0022] 第三个方面是提供一种组合,其包含 (i)TMC278 或其立体异构形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,以及 (ii) 核苷酸逆转录酶抑制剂,其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶

抑制剂是在每天可给药一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0023] 第四个方面是提供一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂,其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂以及核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给药一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0024] 第五个方面是提供一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 不同于 (ii) 的核苷逆转录酶抑制剂的第二种核苷逆转录酶抑制剂,其中 TMC278 和第一以及第二核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给药一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0025] 另一个方面是提供一种包含药学上可接受载体以及本文具体描述的组合的药物制剂。

[0026] 本发明还涉及本文具体描述的组合作为 HIV 抑制剂的用途及其在治疗感染 HIV 的患者或预防 HIV 传播或传染中的用途。

[0027] 本发明基于发现了 TMC278 是强大的逆转录酶抑制剂,其具有非常高的遗传阻挡和允许每天给药一次的良好药动曲线。令人惊奇的发现是 TMC278 具有所有这些性质。这是不寻常的,因为人们不能预知通过给予特定的药物, HIV-1 基因组中将选择何种突变,突变病毒在存在药物压力的情况下是否将具有任何存活机会,需要多少药物来限制或抑制这种突变病毒的再现,以及以何种频率给予这种药物能持续抑制可突破药物遗传阻挡的耐药病毒的发展。

[0028] 发明详述

[0029] 在此使用的术语“在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂”指的是,适于每 24 小时给药的 HIV 抑制剂。术语“适于每 24 小时给药”指的是那种能每 24 小时给药并提供有效血浆浓度的活性成分以便在 24 小时内能有效抑制 HIV 感染的 HIV 抑制剂。本发明使用的 HIV 抑制剂能每 24 小时给药。

[0030] TMC278 或 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-氨基]-2-嘧啶基]-氨基]-苄腈是已知的 NNRTI,其能按照 W003/016306 的记载制备。TMC278 能以碱的形式使用或,其是优选的,作为合适的药学上可接受盐的形式使用,尤其是作为酸加成盐的形式使用。药学上可接受的加成盐表示包括有治疗活性的非毒性盐的形式。酸加成盐的形式能通过用适宜的酸如无机酸或有机酸处理碱的形式来获得,无机酸的例子有氢卤酸例如盐酸、氢溴酸等、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸的例子有醋酸、丙酸、羟乙酸、2-羟基-丙酸、2-氧代丙酸、草酸、胡萝卜酸、琥珀酸、马来酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯-磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等酸。本发明优选使用的是氢卤酸盐,尤其是盐酸盐。

[0031] TMC278 存在于立体异构体形式中,更具体而言以 E- 和 Z- 异构体的形式存在。这两个异构体都可以用在本发明的组合中。每当在本文中提及 TMC278 时,都意旨包括 E- 和 Z- 型以及这两个形式的任何混合物。

[0032] 用在本发明中的 TMC278 的优选形式是 E- 异构体,即 (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-氨基]-2-嘧啶基]-氨基]-苄腈(以下称为 E-TMC278)。TMC278 的 Z- 异构体,即 (Z)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-氨基]-2-嘧啶

基]-氨基]-苄腈(以下称为 Z-TMC278)也能被使用。与 E- 异构体相比,它具有相对高的对抗野生型 HIV-1 的能力,但是对抗单一和双重突变体的活性较弱。表 1 显示了 TMC278 的 E 和 Z- 异构体的 IC_{50} 值(以 nM 计)。

[0033] 表 1

[0034]

HIV RT 突变	E- 异构体	Z- 异构体
野生型	0.4	0.6
100I	0.4	6.3
103N	0.3	1.6
181C	1.3	5.0
188L	2.0	32
227C	2.0	4.0
100I+103N	7.9	790
103N+181C	1.0	40
227L+106A	1.0	4.0

[0035] 只要在本文中提及 E- 型 TMC278(即 E-TMC278),都意旨包含纯 E- 异构体或 E- 和 Z- 型的任何同分异构混合物,其中后者中 E- 型占大部分,即包含大于 50%或尤其是大于 80%的 E- 型,或甚至是大于 90% E- 型的同分异构混合物。特别令人感兴趣的是基本不含 Z- 型的 E- 型。在这里基本不含指的是没有或几乎没有 Z- 型的 E-Z- 混合物,例如包含高达 90%,尤其是 95%或甚至是 98%或 99% E- 型的同分异构混合物。同样地,只要在本文中提及 Z- 型 TMC278(即 Z-TMC278),都意旨包含纯 Z- 异构体或 Z- 和 E- 型的任何同分异构混合物,其中 Z- 型占大部分,即包含大于 50%或尤其是大于 80% Z- 型,或甚至是大于 90% Z- 型的同分异构混合物。特别令人感兴趣的是基本不含 E- 型的 Z- 型。在这里基本不含指的是没有或几乎没有 E- 型的 E-Z- 混合物,例如包含高达 90%,尤其是 95%或甚至是 98%或 99% Z- 型的同分异构混合物。

[0036] 用在本发明中的也包括 TMC278 同分异构体的盐,尤其是以上提及的盐。特别令人感兴趣的是 Z-TMC278 盐酸盐,尤其是 E-TMC278 盐酸盐。

[0037] 有利的是,核苷酸逆转录酶抑制剂和核苷逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对 TMC278 产生耐受的突变。因此特别令人感兴趣的是本文详细说明的任何组合,其中 (1) TMC278 和一种或多种核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂,以及 (2) 一种或多种核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对 TMC278 产生耐受的突变。

[0038] 具体而言,在一个实施方案中,提供了一种组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,其中 (1) TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂,以及 (2) 核苷逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对 TMC278 产生耐受的突变。在另一个实施方案中,提供了一种组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及 (ii) 核苷酸逆转录酶抑制剂,其中 (1) TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂,以及 (2) 核苷酸逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对 TMC278 产生耐受的突变。

[0039] 在优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体

形式或药学上可接受的盐或其前药,和(ii)核苷逆转录酶抑制剂,以及(iii)核苷酸逆转录酶抑制剂,其中(1)TMC278和核苷酸逆转录酶抑制剂以及核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的HIV抑制剂,以及(2)核苷酸逆转录酶抑制剂和核苷逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对TMC278产生耐受的突变。在另一个优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含(i)TMC278或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,和(ii)核苷逆转录酶抑制剂,以及(iii)不同于(ii)中的核苷逆转录酶抑制剂的第二种核苷逆转录酶抑制剂;其中(1)TMC278和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的HIV抑制剂,以及(2)核苷逆转录酶抑制剂在逆转录酶中选择不会对TMC278产生耐受的突变。

[0040] 能用在本发明组合主题中的优选核苷酸逆转录酶抑制剂包括替诺福韦及其前药双索罗基双索罗基替诺福韦延胡索酸盐(tenofovir disoproxil fumarate)。

[0041] 替诺福韦(tenofovir)是目前在商业上可获得的具有抗逆转录病毒活性的腺苷核苷酸类似物。双索罗基替诺福韦延胡索酸盐(替诺福韦DF)是每日口服给予一次的替诺福韦前药。就抗病毒活性来说,替诺福韦DF需要被水解成ANP类似物然后磷酸化为活性二磷酸盐部分[Arimilli等Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1997, 8:6(557-564);Fridland等.Antiviral Research 1997,34]。前药在进入淋巴细胞或巨噬细胞后,定量转化为亲代类似物,替诺福韦,并被磷酸化为单和二磷酸盐代谢物。使此药磷酸化的细胞酶是腺苷酸激酶和二磷酸核苷激酶[Robbins等Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995,39:10(2304-2308);Robbins等Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998,42:3(612-617)]。与其它核苷类似物例如齐多夫定或司他夫定不同的是,它们两者的磷酸化都是细胞周期依赖型的,而替诺福韦在休眠以及周期中的外周血淋巴细胞中都有效地被磷酸化[Robbins等1998]。替诺福韦能抑制HIV-1在可靶向HIV的不同细胞类型中复制,包括初级人血淋巴细胞和巨噬细胞[Perno等Antiviral Research 1992(289-304);Perno等Molecular Pharmacology 1996,50:2(359-366)]。替诺福韦二磷酸盐的主要目标是逆转录酶(RT)。替诺福韦二磷酸盐是脱氧腺苷三磷酸结合到新生的前病毒DNA链中的竞争性抑制剂。替诺福韦二磷酸盐对HIV-1RT的抑制具有约0.9 μM 的抑制常数,如果该类似物结合到生长的病毒DNA链上,那么它就可能终止进一步的链延长。替诺福韦对病毒RT的抑制比其对细胞DNA聚合酶的抑制更有效[Suo等Journal of Biological Chemistry 1998,273:42(2750-2758)]。在淋巴细胞和巨噬细胞细胞类型(MT-2、CEM、ACH8)中抑制50%各种HIV-1毒株复制所需的浓度(EC₅₀)为0.2到10 μM 。抗病毒效果在替诺福韦的非毒性剂量下实现(选择性指数为100到2000)。目前可得到的替诺福韦DF是每日摄取一次的300mg片剂。

[0042] 病毒对替诺福韦的耐受性在体外出现得比较缓慢。表达K65R突变的重组病毒显示在体外对替诺福韦的易感性降低到1/3[Cherrington等Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997,37th]。值得注意的是,在RT上表达M184V与拉米夫定有关的耐药突变的临床HIV菌株显示为野生型或提高的在体外对替诺福韦的易感性,与突变体酶K_i的变化无关[Miller等Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998,]。使用替诺福韦(剂量30mg/kg)对新生恒河猴进行的长期治疗(5到15周),该治疗在接种猴免疫缺陷病毒后3周开始,会导致

对替诺福韦的易感性降低到约五分之一的 SIV 出现 [Van Rompay 等 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996, 40 :11 (2586-2591)]。这个低水平的耐受与出现 K65R 突变有关。

[0043] 在优选的实施方案中,提供了一种组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及 (ii) 替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐,其中 TMC278 和替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0044] 在另一个优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 双索罗基替诺福韦延胡索酸盐;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂以及双索罗基替诺福韦延胡索酸盐是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0045] 能用在本发明组合中的优选核苷逆转录酶抑制剂包括阿巴卡韦或其药学上可接受的盐、恩曲他滨、外消旋 FTC 和拉米夫定 (也称为 3TC)。

[0046] 恩曲他滨 (emtricitabine) 或 (-)-FTC 是外消旋 FTC 或 (±)-顺-4-氨基-5-氟-1-[2-(羟甲基)-1,3-氧硫杂环戊-5-基]-2(1H)-嘧啶酮 (FTC) 的左旋 (-) 对映体形式。它是在商业上可得到的核苷类似物并表现出抗 HIV-1 的活性 [Hoong 等 *Journal of Organic Chemistry* 1992 (5563-5565); Jeong 等 *Journal of Medicinal Chemistry* 1993, 36 :2 (181-195); Van Roey 等 *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993, 4 :6 (369-375)]。据报道,FTC 的 (-)-β-对映体的体外抗-HIV-1 活性比 (+)-β-对映体大 19 倍, (+)-对映体对骨髓祖细胞的毒性比 (-)-对映体要明显大 [Schinazi 等 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992, 36 :11 (2423-2431)]。HIV-1 耐受 FTC 的可能性在人 PBMCs 和 MT-2 细胞中在渐增的药物浓度存在下通过病毒的连续传代来进行评价。高耐药 HIV-1 变体在两个或多个侵染循环后支配了复制病毒群体。来自耐药病毒颗粒的 RT 对 FTC 的 5' -三磷酸盐的易感性比来自亲代药物易感病毒的酶要低至 15 到 50 分之一。由耐药病毒扩增的 RT 基因的 DNA 序列分析一致证实,密码子 184 由 Met (ATG) 突变为 Val (GTG 或 GTA) [Schinazi 等 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993, 37 :4 (875-881); Tisdale 等 *Antiviral Research* 1993, 20 :Suppl 1; Smith 等 *Journal of Virology* 1997, 71 :3 (2357-2362); Harrer 等 *Journal of Infectious Diseases* 1996, 173 :2 (476-479); Tisdale 等 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993, 90 :12 (5653-5656)]。鉴于在感染 HIV 的患者中所观察到的逆转录酶 YMDD 上的这个单突变,所以 (-)-FTC 不适于单独治疗并且需要与其它抗逆转录病毒剂联合给药来有效治疗感染 HIV 的患者。可得到的恩曲他滨是每天摄取一次的 200mg 胶囊。

[0047] 拉米夫定的化学名为 (-)-2', 3' -二脱氧-3' -硫胞嘧啶核苷并且作为抗病毒核苷类似物记载于例如 EP-382 526 中。它也是被充分确定并且是有用的抗逆转录病毒剂,其可在商业上获得,例如作为 150mg 的口服片剂。拉米夫定与齐多夫定的组合 (300mg 齐多夫定 /150mg 拉米夫定),以及拉米夫定和硫酸阿巴卡韦的组合 (300mg 齐多夫定 /150mg 拉米夫定 /300mg 阿巴卡韦的等价物) 也能在商业上获得。

[0048] 阿巴卡韦是被充分确定并且是有用的抗逆转录病毒剂,其可在商业上获得,例如强度等于 20mg 阿巴卡韦碱 /ml 的硫酸阿巴卡韦口服液,或是强度等于 300mg 阿巴卡韦碱的硫酸阿巴卡韦口服片。硫酸阿巴卡韦与拉米夫定和齐多夫定的组合 (300mg 齐多夫定

/150mg 拉米夫定 /300mg 阿巴卡韦的等价物) 也能在商业上获得。

[0049] 阿巴卡韦是具有有效且选择性抗-HIV 活性的碳环核苷。光学活性形式的阿巴卡韦记载于 EP-434 450 中, 具有未被详细说明了绝对立体化学构型的阿巴卡韦顺式-异构体记载于 EP-349 242 中。阿巴卡韦是发展到今天最有效的 NRTI 之一。在短时间阿巴卡韦单独治疗后观察到病毒载量的平均降低值大于 $1.4\log_{10}$ RNA 拷贝数 (copies)/ml。在体外, 耐药病毒没有被阿巴卡韦迅速选择。直至在 MT-4 细胞中传八到十代后才在野生型或耐受齐多夫定的 HIV-1 菌株中观察到对阿巴卡韦易感性的显著降低。在体外用阿巴卡韦传代期间, 于 HIV 逆转录酶 (RT) 密码子, 65R、74V、115F 和 / 或 184V 上选择了一组耐药突变, 在 HIV 实验室菌株中需要这些突变的组合以在阿巴卡韦易感性方面降低至 10 分之 1。在提高的阿巴卡韦浓度下, HIV-1 传代中检测到的第一个突变是 M184V, 其在 HIV-1 易感性方面仅降低至三分之一。对 3TC 的表型耐药和 / 或 184V 突变的存在不阻碍病毒载量对阿巴卡韦治疗的反应。对多重核苷的耐药与对阿巴卡韦的反应降低或缺乏有关 [Kumar 等 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999, 43 :3 (603-608); Lanier 等 *International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* 1998, 5th :Chicago; 发布于 1999 年 4 月 16 日]。

[0050] 在优选的实施方案中, 提供了一种组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 以及 (ii) 恩曲他滨, 其中 TMC278 和恩曲他滨是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0051] 在优选的实施方案中, 提供了一种组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 以及 (ii) 拉米夫定, 其中 TMC278 和拉米夫定是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0052] 在另一个优选的实施方案中, 提供了一种组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 以及 (ii) 阿巴卡韦或其药学上可接受的盐, 其特征在于, TMC278 和阿巴卡韦是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0053] 在另一个优选的实施方案中, 提供了一种组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 以及 (ii) 硫酸阿巴卡韦, 其特征在于, TMC278 和硫酸阿巴卡韦是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0054] 在另一个优选的实施方案中, 提供了一种三联组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 和 (ii) 恩曲他滨, 以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂, 其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂以及恩曲他滨是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0055] 在另一个优选的实施方案中, 提供了一种三联组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 和 (ii) 拉米夫定, 以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂, 其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂以及拉米夫定是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0056] 在另一个优选的实施方案中, 提供了一种三联组合, 其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式, 或其药学上可接受的盐, 或其前药, 和 (ii) 阿巴卡韦或其药学上可接受的盐, 或优选硫酸阿巴卡韦, 以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂, 其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶

抑制剂以及阿巴卡韦或其药学上可接受的盐,或优选硫酸阿巴卡韦是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0057] 在另一个优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 恩曲他滨,以及 (iii) 替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐,其中 TMC278 和恩曲他滨以及替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0058] 在另一个优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 拉米夫定,以及 (iii) 替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐,其中 TMC278 和拉米夫定以及替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0059] 在另一个优选的实施方案中,提供了一种三联组合,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 阿巴卡韦或其药学上可接受的盐形式,优选硫酸阿巴卡韦,以及 (iii) 替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐,其中 TMC278 和阿巴卡韦或其药学上可接受的盐形式,优选硫酸阿巴卡韦以及替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0060] 还包括以下优选的三联组合:

[0061] (a) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;和恩曲他滨以及双索罗基替诺福韦延胡索酸盐;

[0062] (b) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;和拉米夫定以及双索罗基替诺福韦延胡索酸盐。

[0063] (c) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;和硫酸阿巴卡韦以及双索罗基替诺福韦延胡索酸盐。

[0064] (d) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;和恩曲他滨以及拉米夫定;

[0065] (e) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;恩曲他滨和阿巴卡韦或其药学上可接受的盐,优选硫酸阿巴卡韦。

[0066] (f) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药;阿巴卡韦或其药学上可接受的盐,优选硫酸阿巴卡韦以及拉米夫定。

[0067] 特别的是,在 (a)-(f) 的每个组合中,活性成分,尤其是 TMC278、恩曲他滨、拉米夫定、阿巴卡韦或其药学上可接受的盐形式,优选硫酸阿巴卡韦,以及替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐,是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0068] 本发明的二联组合可以包含一种或多种额外的活性成分,其可以是用于治疗感染 HIV 患者的试剂或其它活性剂。本发明的三联组合同样可以包含一种或多种额外的活性成分,其可以是用于治疗感染 HIV 患者的试剂或其它活性剂。优选的是,这些额外试剂中的任何一个在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的。

[0069] 本发明组合的活性成分可以同时、并行或顺序给予。同时给药可以通过使用整体 (unitary) 药物制剂或分开的药物制剂来进行。通常,该组合可以通过局部、口服、直肠、静脉内、皮下或肌肉内途径给予。对 HIV 感染的一线治疗来说,使用整体药物制剂来同时给药是

优选的。

[0070] 这样,在另一个方面中提供了一种产品,其包含在本文中详细描述过的组合作为用于同时、单独或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0071] 本发明还提供了一种产品,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂和 / 或核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂;作为用于同时、单独或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0072] 在再一个方面中提供了一种产品,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂;作为用于同时、单独或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0073] 在另一个方面中提供了一种产品,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂;作为用于同时、单独或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0074] 在另一个方面中提供了一种产品,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂以及核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂;作为用于同时、单独 (separate) 或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0075] 在另一个方面中提供了一种产品,其包含 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 与核苷逆转录酶抑制剂 (ii) 不同的第二个核苷逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂;作为用于同时、单独或顺序使用来抗 HIV 感染的联合制剂。

[0076] 本发明产品中的活性成分以治疗有效量存在,后者意为在某一时间内即每次摄入制剂之间的时间内,优选约 24 小时,足以施加充分 HIV 抑制效果的量。

[0077] 特别的实施方案是以上详细描述的产品,其包含一个或多个在本文中提及的具体活性成分例如恩曲他滨、外消旋 FTC、拉米夫定、替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐。

[0078] 上述产品可以包含活性成分的单独制剂,或者可以联合配制两个或适用的话多个活性成分。

[0079] 在再一个方面中,本发明提供了包含在本文中详细描述的组合和适宜载体的药物制剂。

[0080] 在另一个方面中提供了一种药物制剂,其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的 (i) TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0081] 本发明进一步提供了一种药物制剂,其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的 (i)TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0082] 在另一个方面中提供了一种药物制剂,其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的 (i)TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂以及核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0083] 在另一个方面中提供了一种药物制剂,其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的 (i)TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 核苷酸逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂以及核苷酸逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0084] 在另一个方面中提供了一种药物制剂,其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的 (i)TMC278 或其立体异构体形式,或其药学上可接受的盐,或其前药,和 (ii) 核苷逆转录酶抑制剂,以及 (iii) 不同于 (ii) 中的核苷逆转录酶抑制剂的第二种核苷逆转录酶抑制剂;其中 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂是在每天可给予一次的剂量下在治疗上是有效的 HIV 抑制剂。

[0085] 本发明药物制剂中的活性成分以治疗有效量存在,后者意为在某一时间内,即每次摄入制剂之间的时间内,优选约 24 小时,足以施加充分 HIV 抑制效果的量。

[0086] 特别的实施方案是以上详细描述的药物制剂,其包含一个或多个在本文中提及的具体活性成分例如恩曲他滨、外消旋 FTC、拉米夫定、替诺福韦或其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐。

[0087] 本发明的药物制剂可以被配制成各种用于不同给药类型的形式。为了制备本发明的药物制剂,将有效量的活性成分,任选以加成盐的形式,与药学上可接受载体结合成均质混合物,该载体可以采取各种形式,这取决于期望给药制剂的形式。本发明的药物制剂优选被配制成适于,特别是适于口服、直肠、经皮给药或通过非胃肠注射给药的单位剂型。例如,在制备口服剂型的制剂时,任何常规的药学介质都可以被使用,例如就口服液体剂型例如混悬液、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液来说,有例如水、二醇、油、醇等;就粉末、丸剂、胶囊和片剂来说,固体载体有例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于其给药方便,因此片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,就其而言明显使用了固态药物载体。对于肠胃外组合物,载体将通常包含无菌水,至少占大部分,尽管可以包括其它成分,例如用于助溶的成分。例如可以制备可注射的溶液,其中载体包含生理盐水、葡萄糖溶液或生理盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射的混悬液,就其而言可以使用适宜的液态载体、混悬剂等。

[0088] 在本发明的一个方面中,本组合物能够被制成口服片的形式,其进一步包含药学上可接受的赋形剂,其重量为 150mg 到 600mg 之间,适宜的是 200 到 400mg。根据本发明包含活性成分的适宜口服片形式具有 200mg 到 1500mg 的总标称重量,适宜的是 500mg 到 1250mg,更适宜的是 600 到 1100mg。

[0089] 本发明药物制剂的优势在于本组合物的每个成分都能在一个药物制剂中被联合

配制并且不必分别给药。这种联合配制成一个药物形式的本组合物,其成分抗逆转录病毒的每日治疗量优选以一个单位剂量形式给予,但是,如果期望的话,也可以以多个单位剂量形式,例如两个、三个、四个、五个或甚至更多个单位剂量形式给予。医师根据患者情况的严重程度以及患者的体重、性别或者可能的其它参数例如每个药物的吸收、生物分布、代谢和排泄速率的个体差异以及本领域技术人员已知的其它因素,将能确定给药的确切剂量。

[0090] 本发明还提供了治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予在本文中详细描述过的组合。

[0091] 此外还提供了治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予 TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂,在该方法中,治疗有效量的 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂能够每天给予一次。

[0092] 此外还提供了治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予 TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及核苷逆转录酶抑制剂,在该方法中,治疗有效量的 TMC278 和核苷逆转录酶抑制剂能够每天给予一次。

[0093] 在本发明的再一个方面中涉及治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予 TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及核苷酸逆转录酶抑制剂,在该方法中,治疗有效量的 TMC278 和核苷酸逆转录酶抑制剂能够每天给予一次。

[0094] 本发明的另一个方面包含治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予 TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及核苷逆转录酶抑制剂和核苷酸逆转录酶抑制剂,在该方法中,治疗有效量的 TMC278、核苷酸逆转录酶抑制剂和核苷逆转录酶抑制剂能够每天给予一次。

[0095] 本发明的另一个方面包含治疗感染 HIV 患者的方法,所述方法包括给予 TMC278 或其立体异构体形式或药学上可接受的盐或其前药,以及核苷逆转录酶抑制剂,和不同于在前述核苷逆转录酶抑制剂的第二个核苷逆转录酶抑制剂,在该方法中,治疗有效量的 TMC278、核苷逆转录酶抑制剂能够每天给予一次。

[0096] 在本发明的方法中,活性成分以治疗有效量给予,后者意为在某一时间内即每次摄入制剂之间的时间内,优选约 24 小时,足以施加充分 HIV 抑制效果的量。

[0097] 特别的实施方案是以上详细描述的方法,其中给予一种或多种在本文中提及的具体活性成分例如恩曲他滨、外消旋 FTC、拉米夫定、替诺福韦和其前药双索罗基替诺福韦延胡索酸盐。

[0098] 本发明的一个实施方案涉及用作药物的本组合。另一个实施方案涉及用于制备治疗 HIV 感染患者的药剂的本发明组合。

[0099] 特别令人感兴趣的是在本文中详细描述过的任何组合,或是基于所述组合的任何产品、药物制剂、单位剂量形式,方法和用途,其中 TMC278 是 E-TMC278,或优选 TMC278 的盐酸盐或更优选 E-TMC278 的盐酸盐。

[0100] 本发明的组合对于治疗 AIDS 以及相关的临床情况例如与 AIDS 有关的综合征(ARC)、渐进扩散的淋巴结病(PGL)或与 AIDS 有关的神经病学情况例如多发性硬化特别有用。本三联组合对治疗首次用药的感染 HIV 的患者特别有用。

[0101] 本发明的组合也能用于预防 HIV 在人中传播或传染,特别是性传播。这样,本发明

就涉及根据本发明的组合在制备用于预防 HIV 通过性交或伴侣间的相关亲密接触而传染或传播的药剂中的用途。本发明还涉及预防 HIV 通过性交或伴侣间的相关亲密接触而传染或传播的方法,包括给予需要它的受治者有效量的任何根据本发明的组合。

[0102] 根据本发明组合的每种活性成分的各自日剂量可以为 10mg 到 800mg,优选 50 到 400mg,更优选 50 到 300mg,或者是 100 到 300mg. 特别的是, TMC278 的日剂量可以为 10mg 到 500mg,优选 10 到 300,更优选 50 到 250mg,仍然更加优选 50 到 200mg,例如约 100mg。

[0103] 每日摄入的三联组合的每对成分的重量比都可以在 1/10 到 10/1 的范围内变化。适宜的是,每对的重量比在 1/6 到 6/1 之间变化,更适宜的是 1/4 到 4/1,优选 1/3 到 3/1,更优选 1/2 到 2/1。

[0104] 表 2 列出了化合物 E-TMC278、恩曲他滨和替诺福韦组合中每种活性成分日剂量的一些实例。

[0105]

组合序号	E-TMC278	恩曲他滨	替诺福韦
1	50mg	200mg	—
2	50mg	—	300mg
3	100mg	200mg	—
4	100mg	—	300mg
5	200mg	200mg	—
6	200mg	—	300mg
7	50mg	200mg	300mg
8	100mg	200mg	300mg
9	200mg	200mg	300mg

[0106] 表 3 列出了 TMC278、阿巴卡韦和拉米夫定组合中每种活性成分日剂量的一些实例,其中表格中提及的硫酸阿巴卡韦的剂量是阿巴卡韦碱的等效剂量。

[0107]

组合序号	E-TMC278	拉米夫定	硫酸阿巴卡韦
1	50mg	150mg	300mg
2	100mg	150mg	300mg
3	200mg	150mg	300mg

[0108] 这样,根据本发明令人感兴趣的组合含有日剂量为 10mg 到 500mg 的化合物 E-(A),日剂量为 150mg 的拉米夫定和日剂量为 300mg 阿巴卡韦碱的等价物。适宜的是,这种组合被配制成单一药物形式。

[0109] 根据本发明另一个令人感兴趣的组合含有日剂量为 50mg 到 250mg 的化合物 E-(A),日剂量为 150mg 的拉米夫定和日剂量为 300mg 阿巴卡韦碱的等价物。适宜的是,这种组合物被配制成单一药物形式。

[0110] 本发明还涉及一种药物组合物 (composition), 其是适于施用在可发生性交或相关亲密接触部位的形式,例如有生殖器、直肠、嘴、手、小腹、大腿上部,尤其是阴道和嘴,其含有药学上可接受的载体和作为活性成分的有效量的根据本发明的组合。对于适宜的特别合适的组合物,可以列举的有所有一般被用于施用于阴道、直肠、嘴和皮肤的组合物,例如凝胶体、凝胶剂、乳膏剂、软膏、膜剂、海绵、泡沫、阴道环、宫颈帽、用于直肠或阴道施用的栓剂、阴道片或直肠片或颊片、漱口剂。为了制备这种药物组合物,将有效量的作为活性成分的三联组合的每个具体化合物与药学上可接受的载体结合成均质混合物,该载体可以是各种形式,这取决于给药的形式。为了提高这种药物组合物在给药部位的停留时间,有利的可

以是在组合物中包括生物粘附剂,特别是生物粘附聚合物。生物粘附剂可以被定义为粘附到活体生物表面例如粘膜或皮肤组织的物质。

[0111] 这样,本发明就还涉及一种药物组合物,其含有药学上可接受的载体和作为活性成分的有效量的本三联组合中的每个化合物,其特征在于,所述药物组合物能生物粘附到用药部位。优选的是,用药部位为阴道、直肠、嘴或皮肤,最优选阴道。

[0112] Otten RA等在Journal of Virology(2000),74(20),9771-9775和Witvrouw M等在Antiviral Research(2000),46(3),215-221中公开了替诺福韦在高危性接触后能延缓HIV病毒侵入。

[0113] Pani A等在Antiviral Chemistry & Chemotherapy(2001),12(Suppl. 1),51-59中记载了拉米夫定能延缓病毒侵入。

[0114] TMC278 预防 HIV 通过性交或伴侣间相关亲密接触感染的能力能在以下实验中得到证明。来自未成熟单核细胞的树突状细胞 (immMO-DC) 代表了间质树突状细胞的良好模型,它是性 HIV 传播期间较早的靶标和免疫反应的重要启动因子。这些 immMO-DC 用于“体外”模型以检测对 HIV 通过性交或伴侣间相关亲密接触感染的预防。实验部分记载了一个这样的模型并且指出 TMC278 有效抑制 HIV 在 MO-DC/CD4(+)T 细胞联合培养物中的复制。

[0115] 实施例

[0116] 实施例 1 :E-TMC278 的药代动力学

[0117] 设计一种双盲、随机、安慰剂对照的 I 期实验来评价单剂量化合物 E-TMC278 在健康男性志愿者中的安全性、耐受性和在活体外的药代动力学。将 12.5、25 和 50mg 的口服剂量配制到 PEG400 中并随标准餐摄入。药代动力学结果示于表 4 中。

[0118] 另一个双盲、随机、安慰剂对照 I 期研究的药代动力学结果也报道在表 4 中,该研究具有 4 个服药期来评价化合物 E-TMC278 的单一 100mg 和 200mg 口服剂量在健康男性受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和活体外的药代动力学。随机化是这样的,每段时间有 6 个受试者接受同样剂量的化合物 E-TMC278,3 个受试者接受安慰剂。每个服药期之间有约 14 天的时间间隔。

[0119] 表 4 说明获得了高度且与剂量成比例的暴露 (exposures)。5 个 C_{max} 数据点的相关系数是 0.9897,0 到 48 小时的曲线下面积值 (AUC_{0-48hr}) 的相关系数为 0.9952。血药浓度半衰期为 37 到 39 小时。化合物能被志愿者很好地耐受。没有注意到药物的有关副作用。

[0120] 表 4

[0121]

参数	12.5mg	25mg	50mg	100mg	200mg
C_{max} (ng/ml)	73±14	149±32	267±27	482±121	807±207
T_{max} (hr)	4.0±0	4.0±1.3	4.0±1.3	4.3±0.8	4.3±0.8
AUC_{0-48hr} (ng·hr/ml)	1337±310	2805±496	5094±509	8162±2251	15592±2746
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	2210±473	4637±1164	8872±1342	15844±4592	
$T_{1/2}$ (hr)	37.1	38.7	45±9	55±18	

[0122] 实施例 2 :化合物 E-TMC278 的病毒学描述

[0123] 在以细胞为基础的试验中,使用 HIV 的天然宿主细胞测试化合物 E-TMC278。MT-4 细胞 (人 T 细胞的细胞系) 被 HIV-1 (野生型或突变体) 感染并在 10% 胎牛血清的存在下暴露于不同浓度的抗病毒化合物中。与抗病毒活性平行确定细胞毒性以便可以评价抗病毒

效果的选择性。活性化合物必须穿过细胞膜以便干扰细胞内的复制步骤。

[0124] 在 37℃ 下孵育四天,通过基于四唑鎓的自动比色测定评价 HIV 和模拟感染 (mock-infected) 细胞的成活力。这个方法能计算抑制病毒细胞病变的 50% 抑制浓度 (IC₅₀)、IC₉₀ 和 50% 的细胞毒浓度 (CC₅₀)。CC₅₀/IC₅₀ 的比例,也称为选择系数,表示抗病毒效果的特异性。被测 HIV 菌株包括:野生型 (wt) HIV-1;一组单和双突变体,通过定点诱变 (SDM) 获得,和一组临床分离物 (isolates),选择用于 NNRTIs 耐受。

[0125] 对野生型和 SDM 突变体的活性

[0126] 使用定点诱变 (SDM) 和同源重组技术构建一组有限的 HIV- 突变体。对已知是耐受商业上可获得 NNRTI 的单和双突变体的扩展组检测化合物 E-TMC278。奈韦拉平 (NVP) 和依非韦仑被包括在内作为对照。

[0127] 结果示于表 5 中 (所示数值是以 nM 为单位的 IC₅₀ 值)。对于野生型病毒,获得的 IC₅₀ 为 0.4nM(0.15ng/ml), IC₉₀ 为 1.3nM(0.48ng/ml)。在这个选择中对化合物 E-TMC278 的敏感性最低的 HIV 菌株是双突变体 100I+103N, IC₅₀ 约为 8nM, IC₉₀ 约为 16nM。

[0128] 表 5

[0129]

	NVP	EFV	化合物 E-TMC278
野生型	81	1.4	0.4
100I	597	35	0.4
101E	547	5	1.6
103N	2,879	28	0.3
106A	2,983	23	0.2
108I	—	2	0.3
138K	64	1.3	0.4
179D	161	6	0.6
179E	158	5	0.4
181C	10,000	2	1.3
188C	3,764	5	0.1
188H	241	9	0.2
188L	10,000	78	2.0
190A	4,101	8	0.3
190S	10,000	275	0.1
225H	171	2	0.3
227C	1,816	36	2.0
227L	78	0.3	0.3
234I	45	NT	0.3
236L	41	1	0.3
100I+103N	10,000	10,000	7.9
101E+103N	7,033	84	0.5
103N+181I	10,000	37	1.0
227L+106A	10,000	8	1.0

[0130] 体外耐药的发展

[0131] NNRTI 是 HIV-1 的高选择性抑制剂但是其目前的临床应用受到迅速出现的 NNRTI (交叉) 耐药性的限制。在体外比较了对化合物 E-TMC278 和第一代 NNRTI 奈韦拉平和依非韦仑出现耐药的速度。

[0132] 在不同浓度化合物 E-TMC278 (40、200、1000 和 5000xIC₅₀) 的存在下,用野生型 HIV-1 以较高的感染复数 (每个细胞 >1 感染性病毒,使病毒种群的遗传差异最大化) 感染

MT4 细胞,并且每周监测两次病毒复制。收集出现的病毒用于表型和基因型分析。没有病毒复制迹象的培养物进一步在存在同样浓度抑制剂的情况下进行再培养,总的持续时间为 30 天(10 代)。

[0133] 对奈韦拉平的耐受出现在 3-6 天内,在所有被测浓度下。入侵的病毒含有(harboured)典型的 Y181C 突变。用依非韦仑进行的同样实验导致在所有浓度下(高达 5 μ M)在 3 到 7 天内就选择了 G190E。使用野生型病毒时化合物 E-TMC278 没有在 30 天内选择耐药病毒。如果用双耐药突变体 K103N+Y181C(IC500.8nM)代替野生型病毒,那么在所有被测的浓度下都出现耐药。从单突变体 Y181C(IC501.3nM)或 103N(IC500.3nM)开始,病毒入侵在 40 和 200nM 下没有出现,但在 10nM 下出现。

[0134] 在这个设计了高遗传差异的实验中, HIV-1,对第一代 NNRTI 耐受,被迅速地选择。耐药病毒仅含有一个突变。相反,耐受化合物 E-TMC278 的 HIV-1 的出现被延缓了或没有出现。

[0135] 化合物 E-TMC278 的心血管和肺部安全性

[0136] 化合物 E-TMC278,在体内于覆盖和超过人体内目标血浆水平的血浆水平下,以及在体外于覆盖或超过体外抗病毒浓度的浓度下,对心血管和肺部的参数几乎没有或没有影响。

[0137] 实施例 3:测定化合物 E-TMC278 预防通过性交或伴侣间相关亲密接触感染 HIV 的能力的体外模型

[0138] 例如,在一个模型中,源自单核细胞的树突状细胞(MO-DC)被单变(monotropic) HIV 菌株 Ba-L 以 10^{-3} 感染复数(MOI)感染 2 小时。感染后,洗涤细胞 6 次并且以 400,000 细胞/ml 重悬于 10% BCS 中。从与 MO-DC 相同的洗脱液的淋巴细胞级分纯化出自体同源 CD4(+)T 细胞,并以 2×10^6 细胞/ml 的浓度使用(MO-DC/CD4(+)T 的比例为 1/5)。

[0139] 将连续稀释的式(I)化合物(实验化合物)加入到 MO-DC/CD4(+)T 细胞的联合培养物中。每个实验都在 96 孔板上进行,其中每个孔包含 50 μ l MO-DC, 50 μ l CD4(+)T 细胞和 100 μ l 实验化合物。培养基的一半,具有实验化合物,每周更新两次。培养 14 天后在 ELISA 中分析上清液。为了确定抗病毒活性,测定能在原代培养末尾抑制 50%病毒复制的实验化合物浓度(EC50)。对于化合物 E-TMC278, EC50 值为 0.55nM。

[0140] 实施例 4:制剂

[0141] 片剂制剂的组成如下:

[0142]	恩曲他滨	300mg
[0143]	替诺福韦 disoproxyl 延胡索酸盐	300mg
[0144]	E-TMC278 盐酸盐	110mg
[0145]	HPMC291015mPa. s	24mg
[0146]	聚山梨醇酯 20	6mg
[0147]	交联聚维酮	18mg
[0148]	一水乳糖	43mg
[0149]	硬脂酸镁	3mg
[0150]	滑石粉	6mg
[0151]	将活性成分和乳糖流化并喷射 HPMC 和聚山梨醇酯的水溶液(相当于 120mg/片)。	

随后加入交联聚维酮,仍然使其流化,然后加入硬脂酸镁和滑石粉。用标准的压片设备将由此得到的颗粒压制成 13mm 的圆柱形片。